

病因不明性肺纖維化診斷與治療新知

林承志

國軍高雄總醫院左營分院 內科部

摘要

病因不明性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)，是一種特殊的原因不明之慢性進行性纖維化間質性肺炎，主要發生在老年人，病灶局限於肺部。它的特點是呼吸困難和肺功能漸進性惡化，且預後很差。在過去十年，研究人員陸續發現一些與IPF發病機制有關之新的細胞和分子機轉和訊號傳遞路徑，包括了 β 型轉化生長因子(TGF- β 1)之誘導機轉、肺泡上皮細胞與纖維母細胞之異常、端粒體(telomere)縮短與穀胱甘肽(glutathione)缺乏在纖維化的角色等等，未來可能成為新的治療標的。美國、歐洲、拉丁美洲及日本胸腔科醫學會根據現有的最佳證據，在2011年出版IPF診治共識，最重要的是確認IPF為具有獨特的臨床症狀與病理學表現之尋常性間質性肺炎，並提供臨床醫師診斷和處置之具體建議。早期的研究發現，許多治療方式可能改善某些病程指標，但總結近年來較大型研究的結果顯示，發現單用類固醇(corticosteroid)或秋水仙素或環孢菌素(cyclosporine A)、合併類固醇及免疫抑制劑、干擾素(INF- γ 1B)、血管內皮素接受器拮抗劑(bosentan)、腫瘤壞死因子抑制劑(etanercept)等治療方式都讓人失望。合併NAC (N-acetylcysteine)加上prednisolone及免疫抑制劑azathioprine這種治療方式，現在也不建議使用。不過，最近歐盟已批准pirfenidone可用來治療IPF。此外，仍有許多治療方式的臨床研究在進行，相信在未來IPF可能會有更多更新的治療選擇。

關鍵詞：病因不明性肺纖維化(Idiopathic pulmonary fibrosis)
尋常性間質性肺炎(Usual interstitial pneumonia)
間質性肺炎(Interstitial pneumonia)

前言

病因不明性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)，顧名思義為一種病因不明以瀰漫性肺泡炎和肺泡周圍結構紊亂為特徵最終導致肺間質纖維化表現的疾病。談到病因不明性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)的分類，歐、美和日本的分類曾經不同。美國醫界慣稱本病為IPF，歐洲學者則多用

隱源性致纖維性肺泡炎(cryptogenic fibrosing alveolitis, CFA)為名。其中在IIP中共有7種，最常見的就是IPF，臨床疾病表現最嚴重，預後最差^{1,2}。美國胸腔醫學會與歐洲呼吸醫學會在2000年共同發佈IPF的國際診治共識(Consensus Statement)，病名始獲得統一。國際共識聲明定義此病為一種特別的慢性進行性原因不明之纖維化間質性肺炎，主要發生在老年人，局限於肺部。它的特點是呼吸困難和肺功能漸進性惡

化，且關乎較差之預後³。美國胸腔醫學會、歐洲胸腔醫學會、日本胸腔醫學會和拉丁美洲胸腔醫學會於2010年針對IPF共同發表以實證為基礎的診治指引有更明確的說明：符合組織病理學和(或)放射影像的尋常性間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)之定義(見下文)⁴。定義IPF須排除其他形式的IIP及其它與環境接觸、服用藥物，或全身性疾病相關之間質性肺炎(interstitial pneumonia, IP)。IPF一般預後不良(大部分存活期的中位數2.5-3.5年)，病例即使早期對治療有反應，存活期的中位數一般也僅約5年⁵。

流行病學和危險因子

IPF的年發生率正在上升，估計每10萬人約4.6至16.3之間。至於目前IPF的盛行率每10萬人約13至20例，係因不同研究方法與診斷標準而有顯著差異。盛行率隨著年齡增大而增加，診斷年齡常在55-75歲間。在性別分佈，男性比女性多(1.5-1.7:1)。目前地理，文化或種族等人口學特徵因素對於IPF的發病率和盛行率的影響仍不清楚^{5,6}。

最重要的環境危險因子是吸菸和暴露於金屬或木材粉塵。本病多為散發性，家族型IPF定義為一級血親中有兩個或以上確診個案，其佔全部IPF患者不到5%。少數IPF患者或與基因遺傳相關，約佔0.5-3.7%，這個比率有可能被低估。最嚴重的家族遺傳模式是顯性遺傳垂直傳播模式併減少外顯率。家族性肺纖維化病例的親人往往未被診斷出此疾病。許多共病症(如肥胖，糖尿病，胃食道逆流，肺動脈高壓，阻塞性睡眠呼吸中止症，冠心症，肺氣腫)對IPF發生過程的影響仍有待釐清^{4,5,6}。

病理變化

IPF病患病理肺組織特徵為在發病初期或急性期其病理改變主要是從間質組織開始發炎，肺泡本身可以不受牽連，但也可以有細胞(包括脫落的第II型肺泡細胞和巨噬細胞)和纖維蛋白滲出。肺泡上皮細胞腫脹呈正方或短柱形，肺泡壁增厚，內有出血病灶及纖維母

細胞(fibroblast)增殖，可見肺泡腔內有單核細胞、組織細胞和少數中性及嗜伊紅性顆粒白血球細胞浸潤。間質組織呈現水腫、有單核細胞、淋巴及少量漿細胞浸潤，隨後纖維母細胞和大量膠原纖維出現，部分間質腔幾乎完全纖維化。隨着疾病進展，發炎細胞滲出和浸潤逐漸減少，纖維母細胞和膠原纖維增生，肺泡壁增厚，第I型肺泡細胞減少，第II型肺泡細胞增生，肺泡結構變形破壞，且可波及肺泡管和細支氣管。末期呈現瀰漫性肺纖維化，肺泡數量明顯減少、變形、閉鎖或殘留裂隙狀等不規則形態。肺泡管、細支氣管變形擴張成囊狀，大小約1公分至數公分不等，即為“蜂窩肺(honeycomb lung)”。由於大量纖維結締組織增生而收縮，肺微血管數量減少甚至閉鎖，肺泡-肺微血管間膜可以有不對稱性增厚表現。病情持續發展，肺組織病理改變亦不停地由早期向晚期發展，故在同一視野中可看到各階段的病理變化，即肺泡炎、肺泡結構紊亂和蜂窩肺。但IPF病理上無動脈血管炎或肉芽腫病變，若有則應考慮結締組織病或其它間質性肺病^{7,8}。

致病機轉

IPF病因不明，發病機制亦未完全知悉，但已有足夠證據顯示與免疫炎症損傷有關，接著上皮細胞損傷或喪失，若無基底膜缺損，血小板釋放 α 顆粒促進凝血，許多發炎細胞、上皮細胞、內皮細胞及纖維母細胞促成細胞外基質形成，最後修復損傷或喪失之上皮細胞。若上皮細胞損傷或喪失合併基底膜缺損，TGF β 1會造成不正常的細胞外基質形成，最終導致纖維化⁹。綜合近年來的研究，關於IPF發病機制及其過程概括如下：一、至少兩個不同的細胞路徑(發炎路徑和上皮路徑)可能會導致肺纖維化。上皮傷害和活化(遺傳和環境因子交互作用)：家族型IPF被發現與肺表面張力素蛋白質C基因突變、MUC5B啟動子基因多型性、ELMOD2單型(haplotype)有關。二、異常活化肺泡上皮細胞在肺微環境中對於促進肺纖維化的影響：在IPF肺內啟動凝血訊息之活化和主要由上皮細胞引起的肺泡纖維蛋

白溶解功能有缺陷，對於促成肺纖維化具有重要之作用。纖維母細胞會分化成肌纖維母細胞(myofibroblast)造成後續肺纖維化變化，許多研究致力於找出纖維母細胞之來源，結果發現約20%是由肺泡上皮細胞驅使週邊纖維母細胞移動至肺病灶處，或經上皮-間葉細胞轉化成纖維母細胞(約33%) (如：TGFβ1可誘導上皮-間葉細胞轉化)，部分可能由血管周圍細胞及肋膜間皮細胞轉化，其餘纖維母細胞據推測是常駐在肺本身(目前缺乏實驗證據)。三、高機械應力及活化的β型轉化生長因子(TGF-β1)加上特異的基質蛋白可以讓纖維母細胞分化成為肌纖維母細胞，許多證據顯示這些肌纖維母細胞不易因細胞凋亡而消失。因此，IPF的發生是否意味著纖維母細胞的負調節失效抑或是纖維母細胞的"腫瘤性"增生，這是尚待釐清的問題。四、第I型肺泡上皮細胞消失會減少抗纖維化分子(如caveolin 1)。五、基質金屬蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)與肺重塑(remodelling)異常，如於IPF病患MMP7、MMP1、MMP2表現增加；Wnt、SHH、Notch、BMP等生長訊號可再啟動發育(reactivation of developmental program)。六、血管生成和血管重塑須進一步研究來釐清其作用。七、老化與IPF鏈接的過程：有研究確定部分家族型IPF端粒酶(telomere)出現突變造成功能缺損；細胞外穀胱甘肽(glutathione)缺乏造成氧化物增加可能引起肺纖維化^{2,4,5,8,9,10,11}。

臨床表現

典型症狀主要有：活動性呼吸困難及逐漸惡化之呼吸急促，但多半沒有端坐呼吸。咳嗽早期無痰，之後可有少量粘痰。易出現繼發感染(粘稠痰或膿痰，偶見血痰)。全身症狀比較少見，偶有體重減輕、倦怠、食慾不振、關節痠痛等。急性發作可能會體溫升高，臨床表徵可見發紺和呼吸淺快，可有鼻翼煽動和呼吸輔助肌群參予呼吸、胸廓擴張和橫膈膜活動度降低。兩肺中下部或僅基部在吸氣時可聽到捻髮音。有時病患呈現杵狀指趾、末期呼吸衰竭和右心衰竭之徵象。胸部X光片常見兩下肺野週

邊出現網結狀影像，心臟及橫膈膜邊界可能模糊不易見。高解析胸部電腦斷層造影檢查(high resolution computed tomography, HRCT)較胸部X光敏感，且可發現同時存在之胸膜疾病、小支氣管疾病、支氣管擴張症。瀰漫型肺病之特色為侷限性通氣障礙及一氧化碳肺瀰散量(DLco)下降。

相關的共識聲明與準則

(美、歐、日和拉丁美洲胸腔醫學會2010年針共同發表以實證為基礎的IPF診治共識)⁴

一、IPF病理特徵

UIP的病理組織學表現的典型特徵是以兩側基底肋膜下為主，片狀及非均質性之外觀。對於UIP的明確診斷，根據定義須存在以下特徵：(一).明顯纖維化合併結構變形可能合併以肋膜下或肺泡中隔旁(paraseptal)為主要分佈之蜂窩肺；(二).肺實質之片狀纖維化侵犯；(三).存在纖維母細胞病灶(fibroblast foci)；此外，(四).必須完全沒有出現任何與UIP表現不一致的特徵(如：hyaline membranes、organizing pneumonia、肉芽腫[granulomas]、明顯遠離蜂窩肺之間質炎症細胞浸潤、主要以氣道為中心之變化)。

二、IPF的放射學特徵

典型UIP的HRCT影像學特徵包括：(一).存在肋膜下異常，病灶主要在基底部；(二).網狀病灶；(三).蜂窩肺可能會合併牽拉性支氣管擴張症；此外，(四).必須完全沒有出現任何與UIP表現不一致的特徵(如：病灶以上或中葉為主、或以支氣管血管間質周圍分佈為主、廣泛毛玻璃樣浸潤病灶[範圍大於網狀浸潤病灶]、兩側廣泛分佈的微小結節、遠離蜂窩肺分佈區域的散發性多發性囊腫、瀰漫性馬賽克樣灌注可能合併空氣滯留、合併支氣管節或大葉性之肺實質化)。如果沒有明顯蜂窩肺合併牽拉性支氣管擴張症，那麼光用HRCT只能診斷為“可能的”UIP。值得注意的是，對於這些HRCT診斷為“可能UIP”或有非典型之異常發現者，須

要進一步的診斷評估(如手術)。須考慮其他診斷之CT特徵如表一。

三、診斷

IPF的診斷需要多領域專科醫師的合作，包含對間質性肺病領域有豐富經歷的胸腔專科醫師，放射科醫師和病理學家。此外，須排除其他已知間質性肺疾病的原因(如特殊地域和職業環境暴露，結締組織疾病，藥物導致肺傷害)。由於許多高品質的研究證據顯示，HRCT如可見到符合UIP的特異性表現病例，通常其肺組織切片的組織病理學所見亦相當吻合UIP之特異性變化(見上文)，因此高風險之外科手術肺活體切片往往是沒有必要的。在適當的臨床評估(包括一個全面的醫療，職業、環境和家庭的歷史，體檢，生理測試和實驗室評估)，加上HRCT的UIP特異性表現即足以診斷IPF。因此2000年國際共識之IPF診斷所要求的主要和次要診斷標準(即，非病理性)於2010年發表之IPF診治指引已被淘汰。IPF疾病進展會以下列方式表現：呼吸道症狀惡化，肺功能測試結果顯示肺功能下降，HRCT影像呈現逐步纖維化，急性呼吸道惡化，或死亡。IPF是一個會致死的肺部疾病，其病程不易預知：大多數IPF患者的肺功能都呈現逐漸惡化，少數患者或持續保持穩定或迅速下降。有些患者會遇到IPF的急性惡化，儘管在這之前病況是穩定或逐漸惡化。IPF診斷流程如圖一。

四、治療(表二)

(一).強烈建議禁止常規使用下列藥物治療IPF：1. corticosteroid monotherapy；2. corticosteroid加上immune-modulator therapy；3. colchicine；4. cyclosporine A；5. interferon γ 1b；6. etanercept；7. bosentan；8. 合併acetylcysteine加上azathioprine和prednisone(會增加死亡率，已被嚴厲警告禁止如此合併治療)；9. anticoagulation(沒有幫助且有嚴重副作用，不再建議)。

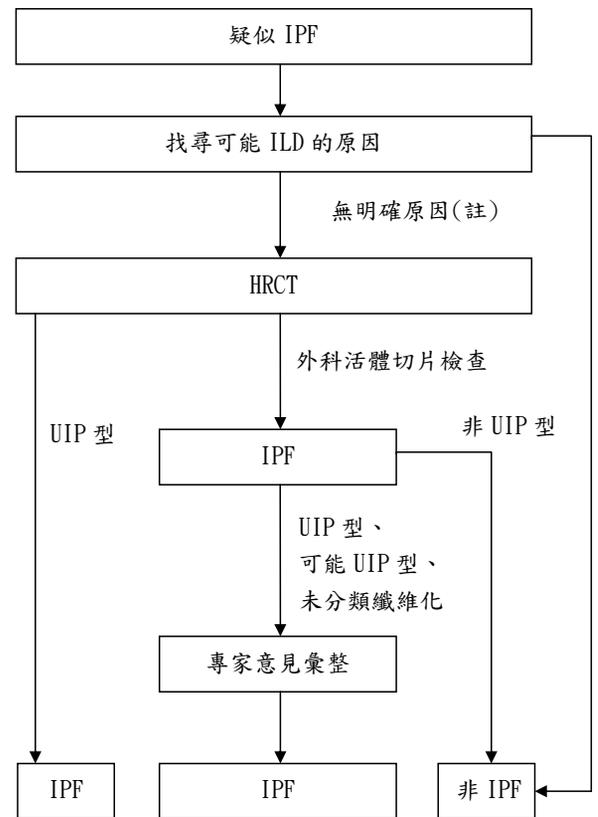
(二).對少數IPF患者根據病患的經濟及意願可試用acetylcysteine monotherapy或pirfenidone，但不建議用來常規治療。

(三).強烈建議長期氧氣治療使用於休息狀態時仍表現低氧血症之IPF患者。

(四).強烈建議在適當的IPF患者進行肺移植。

(五).對少數IPF合併呼吸衰竭患者可根據病患的經濟及意願考慮使用呼吸器。

(六).除非有不適合肺部復健之禁忌症，



註：須排除膠原血管疾病、藥物毒性、慢性過敏性肺炎、石棉沉著症、家族性IPF、Hermansky-Pudlak syndrome。摘錄自 ref 4。

圖一：IPF 診斷流程。

表一：須考慮其他診斷之CT特徵

非典型CT特徵	可能診斷
小葉中心結節、空氣滯留、肺底部相對不受侵犯	過敏性肺炎
胸腔積液，胸膜增厚，食道擴張	膠原血管疾病
胸膜斑塊	石棉沉著症
多發肺泡間隔或沿支氣管血管間質分佈之結節加上網狀浸潤	第二期以上之類肉瘤

摘錄自 ref 20。

IPF 患者可進行肺部復健。

(七).除非有使用corticosteroid之禁忌症，IPF的急性發作患者應該使用corticosteroid。

(八).對少數IPF患者根據病患的臨床狀況、經濟及意願可試用肺動脈高壓藥物，但不建議用來常規治療。

(九).除非有使用胃食道逆流治療之禁忌

表二：IPF 各種治療建議及證據品質

治療建議	證據品質
強烈建議使用	
長期氧氣治療使用於休息狀態時仍表現低氧血症之IPF患者	非常低
在適當的IPF患者進行肺移植	非常低
原則上可以使用（除非有禁忌症）	
肺部復健	低
IPF之急性發作患者應該使用corticosteroid	非常低
治療無症狀的胃食道逆流	非常低
原則上不建議常規使用（但根據病患的臨床狀況、經濟及意願可考慮試用）	
Acetylcysteine monotherapy	低
Pirfenidone	低
肺動脈高壓藥物	非常低
使用呼吸器	非常低
強烈建議禁止常規使用	
Corticosteroid monotherapy	非常低
Colchicine	非常低
Cyclosporine A	非常低
Corticosteroid加上immune-modulator therapy	非常低
Interferon γ 1b	高
Bosentan	中等
Etanercept	中等
合併acetylcysteine加上azathioprine和prednisone	
Anticoagulation	

註：

證據品質高：進一步的研究不太可能改變我們對於療效之認知評估。

證據品質中等：進一步的研究可能會影響我們對於療效之認知評估。

證據品質低：進一步的研究很可能改變我們對於療效之認知評估。

證據品質非常低：我們對於療效之認知評估很不確定。

症，IPF患者應治療無症狀的胃食道逆流。

最新治療研究結果

IPF的臨床研究有許多困難及限制難以突破。首先，病患分散且數目零星，即使進行多醫學中心合作之臨床研究亦難以收齊足夠案例。再則許多對類固醇有較佳治療反應之慢性肺疾(如第二期以上之類肉瘤、慢性過敏性肺炎或非特異性間質性肺炎)不易和IPF明確區分，可能會造成分組之不平等(這些病例分到治療組或會造成高估治療之效果)。最後，臨床研究在比較治療效果時，希望以死亡率作為主要評估依據，因較具說服力，但因IPF臨床存活時程變化大(不若肺癌、肝癌存活期皆較短)，故須其它療效指標來取代死亡率作為評估依據，如用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、六分鐘行走距離(6 minute walk test, 6MWT)或六分鐘行走完當時的血氧飽和度與DLco。無疾病進展的存活時間(progression-free survival, PFS)(在IPF定義為死亡或FVC下降超過10%)或是另一選擇。

Pirfenidone在歐美兩個第三期安慰劑對照試驗(CAPACITY trials 1, 2)已經完成。在2011年諾德等人報導了CAPACITY試驗中，兩個第三期試驗在北美和歐洲共收779名患者的結果。Pirfenidone於第一項試驗中在第72週時可減少FVC降低4%，但在第二項試驗則沒有達到目標。合併數據統合分析，pirfenidone與安慰劑相比FVC下降可減少2.5%。整體而言，副作用還算溫和，包括常見的消化道症狀，皮疹，光敏性。作者於Lancet發表之結論認為pirfenidone是治療IPF的適當選擇¹²。因此2011年歐盟及藥物管理機構核准pirfenidone上市，用來治療輕度至中度IPF(定義為FVC \geq 50%預期值、DLco \geq 35%預期值、6MWT \geq 150 m)。然而美國食品藥物管理局(FDA)對此藥仍存疑慮於2010年5月拒絕通過此藥上市，目前仍在進行附加性末期試驗(ASCEND-3 trial)，以爭取pirfenidone於美國上市^{13,14,15}。Taniguchi等人合併CAPACITY trials 1, 2及更早之前於日本進行的SP3 trial三項研究之數據針對PFS作統合分

析，pirfenidone 與安慰劑相比可降低疾病進展風險達 30%，這是截至目前為止唯一可降低 IPF 疾病進展風險的藥物¹⁶。

由美國國家衛生研究院(NIH)主導 PANTHER-IPF 試驗有三組研究對象，每組有 80 例病患：第一組安慰劑，第二組只有 N-acetylcysteine (NAC)，第三組使用 NAC 加 prednisone 和 azathioprine。在 2011 年 10 月因確定第三組是有害的(出現較多死亡，住院，以及不良事件)，所以使用 NAC 加上 prednisone 和 azathioprine 這組遂被中止，至於 NAC 和安慰劑組則繼續進行^{13,17}。另一由 NIH 資助之研究 ACE-IPF trial，比較 warfarin 與安慰劑組 256 位 IPF 疾病晚期病患之效益，由於增加死亡率及缺乏可能的益處最近已被提前中止¹³。

有關 BIBF 1120 (BIBF1120 是一種三酪氨酸激酶抑制劑和生長因子[如 PDGF, VEGF, bFGF]的一種強效拮抗劑)的研究測試不同劑量的 BIBF1120 與安慰劑在 432 位輕度至中度 IPF 病患，結果顯示與安慰劑相較，在第 12 個月高劑量 BIBF1120 (150 mg b.i.d.) 可減少用力肺活量之下降達 0.12 升(主要目標)，但未達統計意義。有趣的是，高劑量 BIBF1120 可防止 IPF 的急性發作(次要目標)，其急性發作每 100 人年 2.4 次，而安慰劑組則是 15.7 次(P = 0.02)¹⁸。TOMORROW study 測試靜脈給與不同劑量的 CNTO888 (CNTO-888 是一種單源抗體，針對人類 CC chemokine ligand 2 (CCL2)，也被稱為 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)，是經由 G-蛋白聯結受體 CCR2 媒介的 β 趨化因子家族的一員。結合 CCL2 與其受體 CCR2 觸發鈣離子移動和趨化。)與安慰劑在 120 個輕至中度 IPF 病患，以評估劑量範圍及受試者的安全性和有效性之研究，目前 Phase 2 臨床研究正進行中。另外 Thalidomide 有 Phase 2 臨床研究在進行。其餘 Minocycline hydrochloride、Sildenafil、Zileuton、Tetrathiomolybdate、Octreotide 等藥物雖有臨床研究但還沒有結果發表¹⁹。

結論

因五年存活率低，IPF 被當成與癌症一樣的不治之症。早期許多小型研究發現許多治療方式可能改善疾病病程(以肺活量降低或六分鐘行走距離退步為評估指標)。但綜合近年來較大型研究發現，單用類固醇或秋水仙素或環孢素 A、合併類固醇及免疫抑制劑、干擾素 γ 1B、bosentan (血管內皮素接受器拮抗劑)、etanercept (腫瘤壞死因子抑制劑)等治療方式，結果都讓人失望。單用 warfarin 或合併 NAC 加上 prednisone 及 azathioprine 這兩種治療方式在 2010 年國際共識指引本來被寄予厚望，現在也不建議使用。不過，各項關於 IPF 病理機轉的研究如雨後春筍般出現，不但讓我們更瞭解致病的原因與機轉，也更有機會進行如治療癌症或自體免疫疾病標靶藥物之研發。相信在不久的將來，IPF 病患也能有更好的生活品質與壽命的延長。

所有作者在此聲明沒有接受任何來源之贊助(financial disclosure)，以及利益衝突(conflict of interest)。

參考文獻

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. Eickelberg O, Selman M. Update in diffuse parenchymal lung disease 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 883-8.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
4. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
5. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
6. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-6.
7. Fukuda Y, Basset F, Ferrans VJ, Yamanaka N. Significance of early intra-alveolar fibrotic lesions and integrin expression

- in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1995; 26: 53-61.
8. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2012; 380: 680-8.
 9. Mahendran S, Sethi T. Treatments in idiopathic pulmonary fibrosis: time for a more targeted approach? *QJM* 2012; 105: 929-34.
 10. Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? *Br J Pharmacol* 2008; 153(Suppl 1): S367-78.
 11. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 129-40.
 12. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
 13. Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 163-8.
 14. Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv in Respir Dis* 2012; 6: 107-14.
 15. Cottin V. The role of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2013; 14(Suppl 1): S5.
 16. Richeldi L. Clinical trials of investigational agents for IPF: a review of a Cochrane report. *Respir Res* 2013; 14(Suppl 1): S4.
 17. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77.
 18. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
 19. Gomer RH, Luper ML Jr. Investigational approaches to therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 737-45.
 20. Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir Res* 2013; 14(Suppl 1): S3.

Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Cheng-Chih Lin

Department of Internal Medicine, Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal disease of unknown cause and characterized by progressive and chronic fibrotic change of pulmonary interstitial tissue. IPF occur mainly in older adults, show progressive worsening of dyspnea and lung function, and are associated with poor prognosis. During the past decade, researchers have found several novel cellular and molecular mechanisms, and related signalling pathways, implicated in the pathogenesis of IPF, including the roles of transforming growth factor- β pathway; the abnormal behavior of alveolar epithelial cells and fibroblasts; the shortening of telomere, the deficiency of extracellular glutathione and excessive oxidative stress, these findings may contribute to the identification of new therapeutic targets. An international consensus on the diagnosis and management of IPF was published in 2011 and based on the best available evidence. Meaningfully, the statement defines IPF as a distinct clinical entity associated with the histological appearance of usual interstitial pneumonia, and provides specific recommendations for its diagnosis and management. To date, available evidence against the use of the following monotherapy of IPF: corticosteroid, colchicine, cyclosporine A, warfarin, interferon- γ 1b, bosentan and etanercept. The combined regimen of acetylcysteine, azathioprine and prednisone is also not recommended. With the recent approval of pirfenidone in Europe for use in IPF, and a rich pipeline of experimental therapies in various stages of clinical development, the future looks bright for new treatment options. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 446-452)